

Dipartimento di
BIOSCIENZE
E TECNOLOGIE AGRO-ALIMENTARI
E AMBIENTALI **UNITE**

Homeostasis

Fed state (insulin)
fase assorbitiva

Fasted state (glucagon)
fase di digiuno

PROF.SSA PIA LUCIGI
RICEVIMENTO: fine lezione o appuntamento

1

Concetti chiave

- Omeostasi energetica
- Stati metabolici (catabolismo e anabolismo) e fattori responsabili
- Differenza dei valori glicemici negli animali domestici
- Regolazione della glicemia (ormoni)
- Azione dell'insulina su muscolo, tessuto adiposo, fegato, SNC

2

Omeostasi energetica

- **Bilancio:**
 - neutro
 - positivo
 - negativo, a seconda del rapporto tra ingresso/uscita
- Oltre agli ormoni che regolano il metabolismo, l'animale possiede alcuni ormoni che regolano l'introduzione del "carburante" (aumento dell'insulinemia= stop alimentazione)
- Meccanismi comportamentali come la fame e la sazietà decidono quando e quanto alimento ingerire.

3

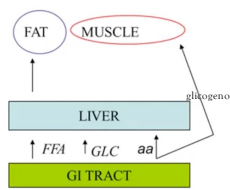
Aspetti principali del metabolismo energetico

- Erbivori: mangiano per molte ore al giorno
 - digestione praticamente continua
- Onnivori e carnivori: pasti \pm distanti
 - stato assorbitivo
 - stato post-assorbitivo (digiuno)



4

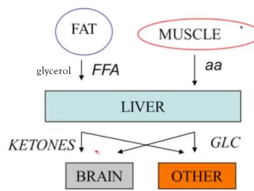
Fase digestiva-assorbitiva è anabolica



- **Anabolico** significa che il corpo sta costruendo tessuti
- il cibo dal tratto GI può essere stoccato nel fegato s.f. di glicogeno, una riserva labile di carboidrati
- gli aminoacidi vengono stoccati nei muscoli e i grassi nel tessuto adiposo
- la glicemia diminuisce

5

Digiuno è catabolico



- il digiuno avviene tra i pasti, quando il cibo non viene introdotto nel corpo
- si hanno reazioni opposte, con il fegato che forma glucosio da fonti non glucidiche e chetoni
- la glicemia sale... il glucosio è la principale fonte energetica del SNC
- anche i chetoni aumentano e possono in piccola parte essere usati dal cervello (sono acidi)
- il SNC non può fare scorta di energia, perciò dipende essenzialmente dagli zuccheri (e chetoni) disponibili nel sangue

* Fonte energetica molto costosa

6

Valori normoglicemici in alcuni animali domestici *

Specie	Glucosio (mg/dL)
Cavallo	75-115
Maiale	85-150
Cane	70-120
Gatto	70-110
Coniglio	90-120
Bovino	40-75
Pecora / Capra	50-80

*animali adulti, metodo G-oxidase

7

Stati metabolici

- Come fa il corpo a passare da uno stato all'altro?
- Il passaggio da anabolico a catabolico è regolato da alcuni ormoni e dal SNC attraverso il centro dell'alimentazione (ipotalamo regola fame, sazietà e digiuno)
- **Leptina***: prodotta da adipociti **inibisce la fame** agendo sull'ipotalamo (segnala che le scorte sono piene perché più le cellule si riempiono, più leptina viene prodotta)
- **Grelina**** **aumenta la fame** e può creare dipendenza (cibo e alcohol) agendo su recettori dopaminergici

*la mancanza di leptina o la resistenza dei recettori alla leptina è responsabile di un tipo di obesità. In realtà la leptina dovrebbe inibire un eccessivo accumulo di grasso inibendo la fame e quindi nuovi depositi

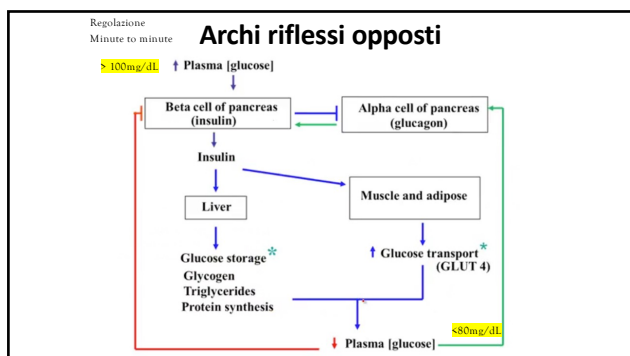
**recettori nel fondo dello stomaco (vuoto) segnalano la produzione di grelina da parte di cellule gastriche, infatti grelina viene prodotta in seguito a digiuno. Viene prodotta anche dal pancreas e dall'ipotalamo

8

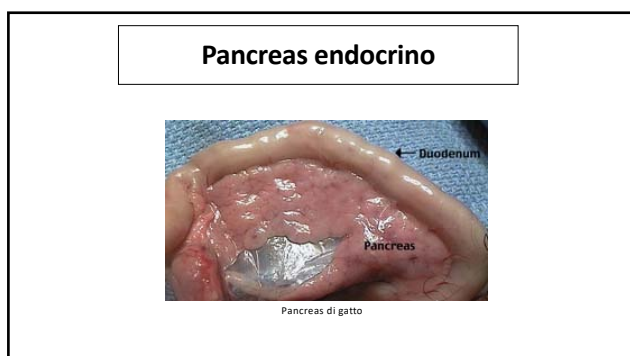
Regolazione della glicemia

- Mantenimento "**Minute to minute**": insulina e glucagone
- **Energia sotto stress (fight or flight)**: cortisolo, adrenalina, glucagone, GH
- **Digiuno prolungato**: ormoni tiroidei. In condizioni di restrizione calorica abbassano il metabolismo basale in diversi tessuti

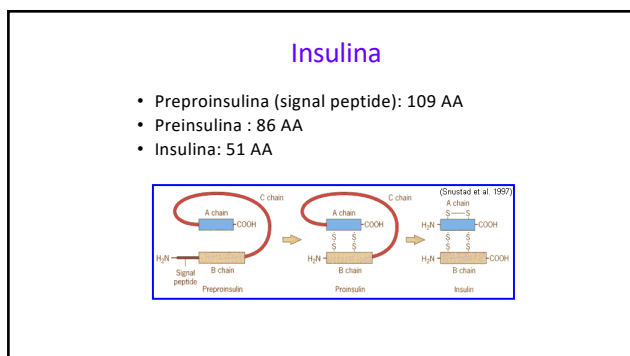
9



10



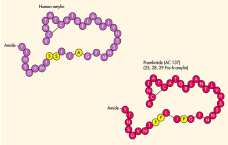
11



12

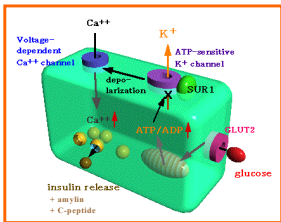
Amilina

- Secreta dalle cellule β delle isole
- Polipeptide insulare amiloideo (IAPP) di 37 aminoacidi
- Proormone (87 AA)
- Cosecreta insieme all'insulina



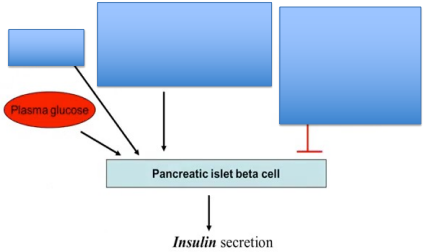
13

Accoppiamento stimolo-secrezione nella cellula β



14

Regolazione cellule beta

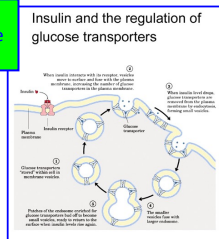


15

Recettori dell'insulina e organi bersaglio

- muscolo, tessuto adiposo
- I recettori sono metabotropici (tirocinasi della membrana)
- Viene generato un secondo messaggero che recluta **GLUT4** (glucose transporter 4) sulla superficie cellulare delle cellule muscolari e adipose

Glut-4 muscoli e adipociti



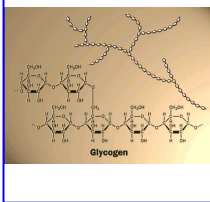
16

GLUT 2: fegato

I recettori per l'insulina nel fegato (**GLUT2**) aumentano la sintesi dei depositi energetici (glicogeno e grassi).

Il fegato non è insulino-dipendente

- GLUT2 è un trasportatore di glucosio indipendente dall'insulina
- GLUT2 permette al glucosio di entrare e uscire liberamente dagli epatociti, seguendo il gradiente di concentrazione. **Quindi il glucosio entra/escie liberamente dal fegato, senza bisogno di insulina**
- Tuttavia l'insulina regola le vie metaboliche interne del fegato



Azioni principali dell'insulina sul fegato:

- favorisce sintesi di glicogeno
- blocca la glicogenolisi
- riduce gluconeogenesi
- stimola sintesi di grassi

17

Recap: azione insulina sul fegato

Il fegato accetta il glucosio SEMPRE!

Quando c'è insulina (fase assorbitiva), il fegato è "programmato" a:

- immagazzinare glucosio
- fermare la produzione di nuovo glucosio
- fare scorte di grassi

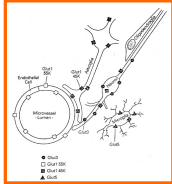
Quando non c'è insulina in circolo (digiuno):

- il fegato rilascia glucosio (glicogenolisi e gluconeogenesi)
- produce corpi chetonici
- riduce la sintesi di lipidi

Conclusione: **Il fegato non ha bisogno di insulina per far entrare il glucosio, ma ha bisogno dell'insulina per sapere "cosa fare" con il glucosio**

18

GLUT 1,3: tessuto nervoso



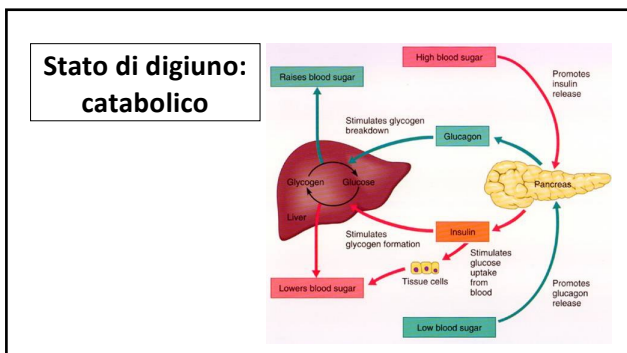
Le cellule nervose (neuroni e glia) non hanno bisogno di insulina per l'ingresso del glucosio; GLUT1 e GLUT3 sono insulino-indipendenti e sono i principali trasportatori di glucosio

Tuttavia in alcuni centri ipotalamici (es. nucleo arcuato), l'insulina influenza l'equilibrio tra fame e sazietà agendo su due principali popolazioni neuronali:

1. **stimola i neuroni anorexigeni** produttori di α -MSH, che agisce su recettori del nucleo paraventricolare (PVN) per ridurre l'appetito e aumentare il consumo di energia
2. **inibisce i neuroni orexigeni** cioè quando l'insulina aumenta, diminuisce lo stimolo della fame

In condizioni di insulino-resistenza, come l'obesità e il diabete tipo 2, la segnalazione dell'insulina nel nucleo arcuato può essere compromessa, portando a un'alterazione del controllo dell'appetito e aumento dell'assunzione di cibo

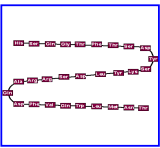
19



20

Glucagone

- È un **ormone di natura polipeptidica** secreto dalle cellule α degli isototti di Langerhans.
- ha azione iperglicemizzante
- la somministrazione di glucagone determina una rapida diminuzione del glicogeno epatico e un aumento della glicemia
- tali effetti sono la conseguenza dell'attivazione dell'enzima glicogeno fosforilasi e della inibizione dell'enzima glicogeno sintetasi, con conseguente liberazione di glucosio
- la secrezione di glucagone è stimolata dall'ipoglicemia (il maggior stimolo per l'azione del glucagone è dato dal digiuno e dall'attività fisica prolungata di intensità medio alta)



21

Diabete mellito

Troppo poco glucosio dentro le cellule
Troppo glucosio fuori le cellule (nel sangue)

Tipo I (insulino-dipendente, IDDM)

- Insufficiente insulina a causa della distruzione delle cellule beta
- Richiede una terapia sostitutiva con insulina esogena

Type II (non insulino-dipendente, NIDDM)

- Insufficienza insulinica per scarsa risposta delle cellule beta
- Resistenza dei recettori insulinici nelle cellule bersaglio

22

Tutti i tipi di diabete

Tipo	Nome	Descrizione
Tipo 1	Diabete autoimmune	morte autoimmune delle cellule β pancreatiche \rightarrow deficit assoluto di insulina
Tipo 2	Diabete da insulino-resistenza	insulino-resistenza + deficit relativo di secrezione insulinica; legato a obesità/stile di vita

23

Iperglicemia

superamento della soglia renale del glucosio: glicosuria



diuresi osmotica (poliuria)

disidratazione (nausea, vomito, polidipsia)

emoconcentrazione, \uparrow viscosità sangue \rightarrow ipotensione

diminuzione pressione filtrante netta \rightarrow oliguria, anuria (coma)

ritenzione di azoto non proteico (creatina, creatinina, urea)

24

polifagia

↑ lipotisi: dimagrimento e ↑ lipemia

↑ produzione di acetilCoA: corpi chetonici

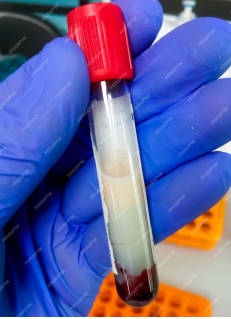
acidosi

↑ catabolismo proteico

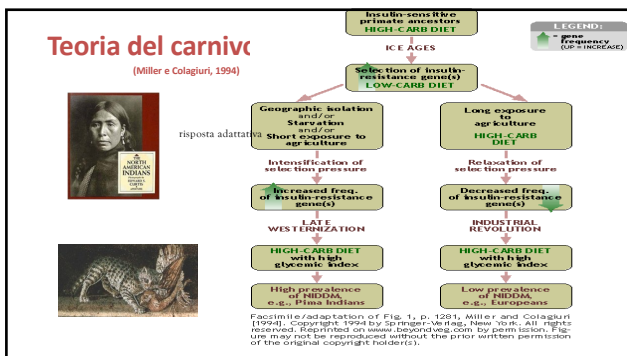
Le 4 P

- Poliuria
- Polidipsia
- Polifagia
- Perdita di peso

• C: chetoacidosi diabetica



25



26

Concetti generali

- L'energia proveniente dalla dieta può essere utilizzata nell'immediato o stoccata come riserva
- Le vie metaboliche sono controllate dagli ormoni. Nello stato assorbitivo prevale il metabolismo anabolico, nello stato di digiuno prevale il metabolismo catabolico
- Il rapporto tra insulina e glucagone regola il metabolismo "minute to minute". L'insulina promuove la formazione di riserve (anabolismo), il glucagone la loro mobilizzazione (catabolismo)
- Le cellule Beta pancreatiche secernono insulina. La secrezione è regolata dalla presenza di substrato e dal SN parasimpatico (fase cefalica); viene inibita dal SN simpatico.
- Il diabete mellito è una malattia metabolica: tipo I per insufficiente insulina; tipo II per resistenza all'insulina da parte dei recettori

27
